



УКРАЇНА

(19) **UA** (11) **114710** (13) **C2**
(51) МПК

C07K 14/605 (2006.01)

A61K 38/26 (2006.01)

A61P 3/04 (2006.01)

МІНІСТЕРСТВО
ЕКОНОМІЧНОГО
РОЗВИТКУ І ТОРГІВЛІ
УКРАЇНИ

(12) ОПИС ДО ПАТЕНТУ НА ВІНАХІД

(21) Номер заявки:	а 2013 14212	(72) Винахідник(и):	Чун Сун Юб (KR), Чан Мюн Хюн (KR), Чхен Лін Е (KR), Парк Йон Кюн (KR), Парк Йон Чін (KR), Квон Се Чхан (KR)
(22) Дата подання заявки:	07.06.2012	(73) Власник(и):	ХАНМІ САЙЕНС КО., ЛТД., 550, Dongtangiheung-ro, Dongtan-myeon, Hwaseong-si, Gyeonggi-do 445-813, Republic of Korea (KR)
(24) Дата, з якої є чинними права на винахід:	25.07.2017	(74) Представник:	Крилова Надія Іванівна, реєстр. №30
(31) Номер попередньої заявки відповідно до Паризької конвенції:	10-2011-0056472	(56) Перелік документів, взятих до уваги експертизою:	WO 2009069983 A2, 04.06.2009 WO 2007100535 A2, 07.09.2007 WO 2010096052 A1, 26.08.2010 WO 2006134340 A2, 21.12.2006 KR 20100105494 A, 29.09.2010 KR 20050026685 A, 15.03.2005 KR 20110039230 A, 15.04.2011
(32) Дата подання попередньої заявки відповідно до Паризької конвенції:	10.06.2011		
(33) Код держави-учасниці Паризької конвенції, до якої подано попередню заявку:	KR		
(41) Публікація відомостей про заявку:	12.05.2014, Бюл.№ 9		
(46) Публікація відомостей про видачу патенту:	25.07.2017, Бюл.№ 14		
(86) Номер та дата подання міжнародної заявки, поданої відповідно до Договору РСТ	РСТ/KR2012/004494, 07.06.2012		

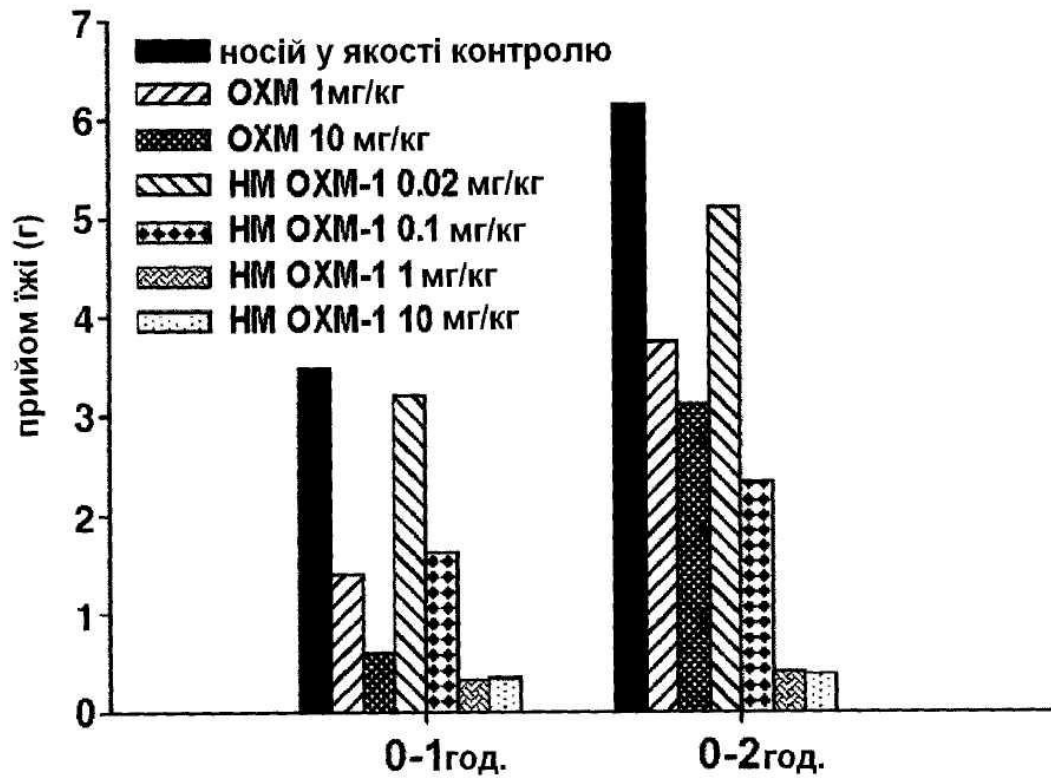
(54) ПОХІДНЕ ОКСИНТОМОДУЛІНУ ТА ФАРМАЦЕВТИЧНА КОМПОЗИЦІЯ ДЛЯ ЗАПОБІГАННЯ АБО ЛІКУВАННЯ ОЖИРІННЯ, ЯКА ЙОГО МІСТИТЬ

(57) Реферат:

Винахід стосується похідної оксинтомодуліну, спрямованої до рецептора глюкагоноподібного пептиду-1 та рецептора глюкагону, а також фармацевтичної композиції для запобігання або лікування ожиріння, що містить даний пептид як активний інгредієнт. Винахід також стосується полінуклеотиду, що кодує похідну оксинтомодуліну, та застосування вказаного пептиду для отримання ліків.

UA 114710 C2

Нові похідні оксинто модуліну та фармацевтична композиція для лікування ожиріння, яка їх містить.



Фіг. 1

Заявлений винахід стосується нового пептиду, що демонструє відмінні та більш потужні, ніж у нативного окситомодуліну активні властивості, спрямовані до рецептора глюкагоноподібного пептиду-1 та рецептора глюкагону та композиції для запобігання або лікування ожиріння, що містить пептид у якості активного інгредієнту.

Останнім часом економічне зростання та зміни в способі життя також призводять до змін у звичках харчування. Основними причинами зростання надмірної ваги та показників ожиріння у сучасних людей є споживання висококалорійних продуктів, як-то фаст-фудів та бракування фізичних вправ. Всесвітня організація охорони здоров'я (ВООЗ) вважає, що більше 1 мільярда людей в усьому світі мають надмірну вагу та щонайменше 300 мільйонів з них страждають ожирінням. Зокрема, в Європі щороку в результаті надмірної ваги помирає біля 250 тисяч осіб та у всьому світі через цю недугу щорічно гине більше 2,5 млн. людей (Всесвітня організація охорони здоров'я, глобальна стратегія з харчування, фізичної активності та здоров'ю, 2004). Надмірна вага та ожиріння збільшує кров'яний тиск та рівень холестерину, викликаючи виникнення або загострення різних захворювань, як-то серцево-судинні захворювання, діабет та артрит, а також є головними причинами зростання показників захворюваності на атеросклероз, гіпертонію, гіперліпідемію або серцево-судинних захворювань у дорослих, дітей або підлітків.

Ожиріння є серйозним захворюванням, яке викликає різні захворювання у всьому світі. Вважають, що воно може бути подолано шляхом індивідуальних зусиль та також вважають, що пацієнтам, які страждають цією хворобою не вистачає самовладання. Однак, лікувати ожиріння дуже важко, тому що воно є складним захворюванням, до якого залучені регуляція апетиту та енергетичний обмін. Для лікування ожиріння треба розглядати аномальні дії, пов'язані з регуляцією апетиту та енергетичним обміном спільно з зусиллями пацієнтів, що страждають на цю хворобу. Було здійснено багато спроб розробки медичних препаратів, здатних до лікування цих аномальних дій, в ході яких отримано ряд ліків, як-то римонабант (Sanofi-Aventis), сибутрамін (Abbott), контрав (Takeda) та ористат (Roche), але вони мають ряд недоліків, серйозних несприятливих наслідків або дуже слабку ефективність лікування ожиріння. Наприклад, було повідомлено, що препарат римонабант (Sanofi-Aventis) має побічну дію на центральну нервову систему, побічні дії препаратів сибутрамін (Abbott) та контрав (Takeda) зачіпають серцево-судинну систему та вживання протягом року препарату ористат (Roche) призвело до втрати ваги лише на 4 кг. На жаль, досі немає жодних терапевтичних засобів для лікування ожиріння, що можуть бути безпечно призначені пацієнтам з цією хворобою.

Багато досліджень було спрямовано на розвиток терапевтичних агентів для лікування ожиріння, позбавлених проблем, притаманних звичайним лікам проти цієї недуги. Нещодавно багато уваги отримали похідні глюкагону. Глюкагон виробляється підшлунковою залозою, коли рівень глюкози в крові падає в результаті дії інших ліків або захворювань чи гормональних або ферментних нестач. Глюкагон стимулює розщеплення глікогену в печінці та сприяє вивільненню глюкози для підйому рівня глюкози у крові до нормального значення. Крім підвищення рівня глюкози у крові, глюкагон також пригнічує апетит та активує чутливу до гормонів ліпазу (HSL) адипоцитів для полегшення лі полізу та тим самим демонструє свої дії, спрямовані проти ожиріння. Одну з похідних глюкагону, глюкагоноподібний пептид -1 (GLP-1) зараз досліджують у якості розробки можливого терапевтичного агенту для лікування гіперглікемії у пацієнтів з діабетом. Дія GLP-1 охоплює стимулювання синтезу та секреції інсуліну, пригнічення секреції глюкагону, повільне спорожнення шлунка, підвищення засвоєння глюкози та пригнічення прийому їжі. Ексендин-4, виділений з отрути ящірки має приблизно 50 % амінокислотної тотожності до GLP-1 та, як також повідомляють, здатен активувати рецептор GLP-1, тим самим зменшуючи гіперглікемію у пацієнтів з цукровим діабетом. Однак, було також повідомлено, що ліки, спрямовані проти ожиріння, в тому числі GLP-1 демонструють побічні прояви, як-то блювання та нудоту.

Отже, в якості альтернативи GLP-1, велику увагу було зосереджено на окситомодуліні, що являє собою пептид, отриманий з попередника глюкагонупре-глюкагону, який зв'язується з рецепторами двох пептидів, GLP-1 та глюкагону. Окситомодулін демонструє потужну терапевтичну дію, спрямовану проти ожиріння завдяки тому, що він, подібно до GLP-1, також пригнічує прийом їжі, сприяє ситості та на додачу, подібно глюкагону, має ліполітичну активність.

Завдяки своїй подвійній функції окситомодуліновий пептид активно досліджують для можливого застосування у якості ліків для лікування ожиріння. Наприклад, Korean Patent No. 925017 присвячений фармацевтичній композиції, яка містить окситомодулін у якості активного інгредієнту для лікування надлишкової маси тіла людини, яку вводять переральним, парентеральним, трансмукозальним, ректальним, підшкірним або трансдермальним шляхом.

Однак повідомляється, що ці ліки проти ожиріння, в тому числі оксинтомодулін, мають короткий час напівжиття *in vivo* та слабку терапевтичну ефективність навіть при триразовому введенні протягом дня з високою дозою. Отже, було зроблено багато спроб покращення часу напівжиття *in vivo* або поліпшення терапевтичної дії оксинтомодуліну щодо лікування ожиріння шляхом його модифікації.

Наприклад, шляхом заміщення L -серину на D -серин у положенні 2 оксинтомодуліну було отримано його подвійний агоніст (Merck) для підвищення стійкості до дипептидилпептидази-IV (DPP-IV). Приєднання холестеринової функціональної групи до C - кінця водночас дозволило підвищити час напівжиття цієї сполуки у крові. Сполука ZP2929 (Zealand) була отримана шляхом заміщення L -серину на D -серин у положенні 2 для посилення стійкості до DPP-IV, заміщення аргініну на аланін у положенні 17 для посилення стійкості до протеази, заміщення метіоніну на лізин у положенні 27 для посилення оксидативної стійкості та заміщення глютаміну на аспарагінову кислоту та аланін у положеннях 20 та 24 та аспарагіну на серин у положенні 28 для посилення стійкості дезамінування. Однак навіть при підсиленні часу напівжиття подвійного агоністу оксинтомодуліну (Merck), який, як показано, є на 8~12 хвилин довшим, ніж у нативного оксинтомодуліну, він також є дуже малим, дорівнює 1.7 годин та потребує введення дози розміром аж до декількох міліграмів / кілограм. На жаль, оксинтомодулін або його похідні мають недоліки, пов'язані зі щоденним введенням великої дози через короткий час напівжиття та низьку ефективність.

Для підсилення спрямованих проти ожиріння терапевтичних ефектів та зменшення необхідної для введення дози, винахідники шляхом модифікації амінокислотної послідовності нативного оксинтомодуліну отримали нову похідну цієї речовини. В результаті вони виявили, що ця похідна демонструє більш кращі активні дії, спрямовані до рецептора глюкагону та рецептора GLP-1, ніж нативний оксинтомодулін, тим самим завершуючи заявлений винахід.

Предметом заявленого винаходу є отримання нового пептиду, який демонструє відмінні терапевтичні дії, спрямовані на ожиріння.

Іншим предметом заявленого винаходу є отримання композиції для запобігання або лікування ожиріння, що містить пептид.

Іншим предметом заявленого винаходу є отримання способу запобігання або лікування ожиріння, що полягає у введенні суб'єкту пептиду або композиції.

Іншим предметом заявленого винаходу передбачено застосування пептиду у отриманні ліків для запобігання або лікування ожиріння.

На відміну від нативного оксинтомодуліну, новий пептид заявленого винаходу зменшує прийом їжі, пригнічує спорожнення шлунка та полегшує ліполіз без побічних ефектів, а також демонструє відмінні дії, спрямовані на активування рецептору, отже, його можна широко застосовувати у лікуванні ожиріння з безпечністю та ефективністю.

Опис малюнків.

Фіг. 1 є графіком, де наведені змінення у прийом їжі відповідно до введення дози оксинтомодуліну або оксинтомодулінової похідної.

У одному аспекті, для досягнення вищезгаданої мети, заявленим винаходом передбачено новий пептид, в тому числі амінокислотну послідовність за наступною Формулою 1.

R1-X1-X2-GTFTSD-X3-X4-X5-X6-X7-X8-X9-X10-X11-X12-X13-X14-X15-X16-X17-X18-X19-X20-X21-X22-X23-X24-R2 (Формула 1)

де R1 є гістидином, дезаміно-гістидилом, диметил-гістидилом (N-диметил-гістидил), бета-гідроксиімідазопропіонілом, 4-імідазоацетилом, бета-карбоксіімідазопропіонілом або тирозином;

X1 є Aib (аміноізомасляною кислотою), d-аланіном, гліцином, Sar(N-метилгліцин), серином або d-серином;

X2 є глютаміновою кислотою або глютаміном;

X3 є лейцином або тирозином;

X4 є серином або аланіном;

X5 є лізином або аргініном;

X6 є глютаміном або тирозином;

X7 є лейцином або метіоніном;

X8 є аспарагіновою або глютаміновою кислотою;

X9 є глютаміновою кислотою, серином, альфа-метил-глютаміновою кислотою або видалено;

X10 є глютаміном, глютаміновою кислотою, лізином, аргініном, серином або видалено;

X11 є аланіном, аргініном, валіном або видалено;

X12 є аланіном, аргініном, серином, валіном або видалено;

X13 є лізином, глютаміном, аргініном, альфа-метил-глютаміновою кислотою або видалено;

X14 є аспарагіною кислотою, глютаміною кислотою, лейцином або видалено;

X15 є фенілаланіном або видалено;

X16 є ізолейцином, валіном або видалено;

5 X17 є аланіном, цистеїном, глютаміною кислотою, лізином, глютаміном, альфа-метил-глютаміною кислотою або видалено;

X18 є триптофаном або видалено;

X19 є аланіном, ізолейцином, лейцином, серином, валіном або видалено;

X20 є аланіном, лізином, метіоніном, глютаміном, аргініном або видалено;

X21 є аспарагіном або видалено;

10 X22 є аланіном, гліцином, треоніном або видалено;

X23 є цистеїном, лізином або видалено;

X24 є пептидом, що має 2-10 амінокислот, який складається з комбінацій аланіну, гліцину та серину або видалено; та

15 R2 є послідовністю KRNRNNIA (SEQ ID NO. 35), GPSSGAPPPS (SEQ ID NO. 36), GPSSGAPP PSK (SEQ ID NO. 37), HSQGTFTSDYSKYLD (SEQ ID NO. 38), HSQGTFTSDYSRYLDK (SEQ ID NO. 39), HEGTFTSDLSKQMEEEAVK (SEQ ID NO. 40) або видалено (за винятком випадку, коли амінокислотна послідовність за Формулою 1 є ідентичною послідовності SEQ ID NO. 1).

20 Як тут застосовано, термін "пептид" має відношення до сполуки, що містить дві або декілька α-амінокислот, з'єднаних пептидним зв'язком. По відношенню до об'єктів заявленого винаходу, цей термін стосується пептиду, що активує рецептор GLP-1 та рецептор глюкагону, демонструючи дії, спрямовані проти ожиріння. Пептид згідно за заявленим винаходом охоплює пептиди, похідні або міметики пептидів, отримані шляхом додавання, делеції або заміщення амінокислот оксинтомодуліну за умови, активування рецепторів GLP-1 та глюкагону на більш

25 високому рівні порівняно з нативним оксинтомодуліном.
Зазначені тут амінокислоти мають наступну аббревіатуру згідно з правилом номенклатури IUPAC-IUB:

аланін - A, аргінін - R, аспарагін - N, аспарагінова кислота - D, цистеїн - C, глютамінова кислота - E, глютамін - Q, гліцин - G, гістидин - H, ізолейцин - I, лейцин - L, лізин - K, метіонін - M, 30 фенілаланін - F, пролін - P, серин - S, треонін - T, триптофан - W, тирозин - Y, валін - V.

У заявленому винаході, під похідною оксинтомодуліну мається на увазі будь-який пептид, отриманий шляхом заміщень, додавань, делецій або пост-трансляційних модифікацій (наприклад, метилування, ацилування, убиквитинилування, внутрішньомолекулярне ковалентне зв'язування) у амінокислотній послідовності оксинтомодуліну 35 (HSQGTFTSDYSKYLDSSRAQDFVQWLMNTKRNRNNIA, SEQ ID NO. 1) таким чином, щоб він водночас активував рецептори глюкагону та GLP-1. Для зазначеного заміщення або додавання може бути застосована будь-яка з 20 амінокислот, які звичайно можна зустріти у білках людини, а також атипові та штучні амінокислоти. Атипові амінокислоти можна придбати від відомих виробників, як-то Sigma-Aldrich, ChemPeplnc. та GenzymePharmaceuticals. Пептиди, що містять 40 ці амінокислоти та атипові пептидні послідовності можна синтезувати та придбати від промислових постачальників, наприклад, AmericanPeptideCompany або Bachem (США) або Anygen (Корея).

3 Метою підсилення активності оксинтомодуліну дикого типу до рецепторів глюкагону та GLP-1, пептид заявленого винаходу може бути заміщено 4-імідазоацетилом з делецією альфа – карбонового атома гістидину у положенні 1 амінокислотної послідовності, позначеної тут, як 45 SEQ ID NO. 1; дезаміно-гістидилом з делецією N-кінцевої аміногрупи; диметил-гістидилом (N-диметил-гістидил) з модифікацією N-кінцевої аміногрупи двома метильними групами; бета-гідрокси-імідазопропіоном з заміщенням N-кінцевої аміногрупи гідроксильною групою або бета-карбокси-імідазопропіоном з заміщенням N-кінцевої аміногрупи карбоксильною групою. 50 Крім того, ділянка зв'язування рецептора GLP-1 може бути заміщена амінокислотами, що підсилюють гідрофобні та іонні зв'язки або їх комбінації. Для підсилення активності до рецептора GLP-1, частину послідовності оксинтомодуліну може бути заміщено амінокислотною послідовністю GLP-1 або ексендину-4.

Крім того, частину послідовності оксинтомодуліну може бути заміщено послідовністю, що 55 стабілізує альфа-спіраль. Переважним чином, амінокислоти у положеннях 10, 14, 16, 20, 24 та 28 амінокислотної послідовності за Формулою 1 можуть бути заміщені амінокислотами або похідними амінокислот, що складаються з Tyr(4-Me), Phe, Phe(4-Me), Phe(4-Cl), Phe(4-CN), Phe(4-NO₂), Phe(4-NH₂), Phg, Pal, Nal, Ala(2-тієніл) та Ala(бензотієніл), що, як відомо, стабілізують альфа-спіраль та не існує обмежень для вставки по типу чи по кількості 60 амінокислот або їх похідних, що стабілізують альфа-спіраль. Переважним чином, амінокислоти

у положеннях 10 та 14, 12 та 16, 16 та 20, 20 та 24 та 24 та 28 також можуть бути заміщені глютаміновою кислотою або лізином, відповідно, за умови утворення кілець, але також не існує обмежень по кількості кілець для вставки. Найбільш переважніше, пептид може мати амінокислотну послідовність, вибрану з наступних Формул 2-6.

5 У одному особливому втіленні, похідна оксинтомодуліну заявленого винаходу є новим пептидом, що містить амінокислотну послідовність за наступною Формулою 2, де амінокислотну послідовність оксинтомодуліну заміщено амінокислотою послідовністю ексендину або GLP-1.

R1-A-R3 (Формула 2).

10 У іншому особливому втіленні, похідна оксинтомодуліну заявленого винаходу є новим пептидом, що містить амінокислотну послідовність за наступною Формулою 3, отриманим шляхом з'єднання частини амінокислотної послідовності оксинтомодуліну та частини амінокислотної послідовності ексендину або GLP-1 через прийнятний амінокислотний лінкер.

R1-B-C-R4 (Формула 3).

15 У іншому особливому втіленні, похідна оксинтомодуліну заявленого винаходу є новим пептидом, що містить амінокислотну послідовність за наступною Формулою 4, де частину амінокислотної послідовності оксинтомодуліну заміщено амінокислотою, здатною до підсилення спорідненості зв'язування до рецептора GLP-1, наприклад, Leu у положенні 26, що зв'язується з рецептором GLP-1 шляхом гідрофобної взаємодії заміщено гідрофобним залишком, Ile або Val.

R1-SQGTFTSDYSKYLD-D1-D2-D3-D4-D5-LFVQW-D6-D7-N-D8-R3 (Формула 4).

20 У іншому особливому втіленні, похідна оксинтомодуліну заявленого винаходу є новим пептидом, в тому числі за наступною Формулою 5, де частина амінокислотної послідовності є видаленою, доданою, або заміщеною іншими амінокислотами для підсилення активних властивостей нативного оксинтомодуліну відносно рецепторів GLP-1 та глюкагону.

R1-E1-QGTFTSDYSKYLD-E2-E3-RA-E4-E5-FV-E6-WLMNT-E7-R5 (Формула 5).

25 Радикал R1, наведений у Формулах 2-5 відповідає опису за Формулою 1;

А вибрано з групи, що складається з послідовностей SQGTFTSDYSKYLDSSRA QDFVQWLMNT (SEQ ID NO. 38), SQGTFTSDYSKYLDDEEAVRLFIEWLMNT (SEQ ID NO. 39), SQGTFTSDYSKYLDERRAQDFVAWLKNT (SEQ ID NO. 40), GQGTFTSDYSRYLEE EAVRLFIEWLKNG (SEQ ID NO. 41), GQGTFTSDYSRQMEEEAVRLFIEWLKNG (SEQ ID NO. 42), GEGTFTSDLSRQMEEEAVRLFIEWAA (SEQ ID NO. 43) та SQGTFTSDYSRQME EAVRLFIEWLMNG (SEQ ID NO. 44);

В вибрано з групи, що складається з послідовностей SQGTFTSDYSKYLDSSRA QDFVQWLMNT (SEQ ID NO. 38), SQGTFTSDYSKYLDDEEAVRLFIEWLMNT (SEQ ID NO. 39), SQGTFTSDYSKYLDERRAQDFVAWLKNT (SEQ ID NO. 40), GQGTFTSDYSRYLEEE AVRLFIEWLKNG (SEQ ID NO. 41), GQGTFTSDYSRQMEEEAVRLFIEWLKNG (SEQ ID NO. 42), GEGTFTSDLSRQMEEEAVRLFIEWAA (SEQ ID NO. 43), SQGTFTSDYSRQME EAVRLFIEWLMNG (SEQ ID NO. 44), GEGTFTSDLSRQMEEEAVRLFIEW (SEQ ID NO. 45) та SQGTFTSDYSRYLD (SEQ ID NO. 46);

40 С є пептидом, що має 2-10 амінокислот та складається з комбінацій аланіну, гліцину та серину;

D1 є серином, глютаміновою кислотою або аргініном;

D2 є аргініном, глютаміновою кислотою або серином;

D3 є аргініном, аланіном або валіном;

D4 є аргініном, валіном або серином;

45 D5 є глютаміном, аргініном або лізином;

D6 є ізолейцином, валіном або серином;

D7 є метіоніном, аргініном або глютаміном;

D8 є треоніном, гліцином або аланіном;

E1 є серином, Aib, Sar, d-аланіном або d-серином;

50 E2 є серином або глютаміновою кислотою;

E3 є аргініном або лізином;

E4 є глютаміном або лізином;

E5 є аспарагіновою кислотою або глютаміновою кислотою;

E6 є глютаміном, цистеїном або лізином;

55 E7 є цистеїном, лізином або видалено;

R3 є послідовністю KRNRNNIA (SEQ ID NO. 32), GPSSGAPPPS (SEQ ID NO. 33) або GPSSGAPPPSK (SEQ ID NO. 34);

R4 є послідовністю HSQGTFTSDYSKYLD (SEQ ID NO. 35), HSQGTFTSDYSRYL DK (SEQ ID NO. 36) або HEGTFTSDLSKQMEEEAVK (SEQ ID NO. 37); та

R5 є послідовністю KRNRNNIA (SEQ ID NO. 32), GPSSGAPPPS (SEQ ID NO. 33), GPSSGAPPPSK (SEQ ID NO. 34) або видалено (за винятком випадку, коли амінокислотна послідовність за Формулою 2-5 є ідентичною послідовності за Формулою SEQ ID NO. 1).

5 Переважним чином, новий пептид заявленого винаходу може бути пептидом за наступною Формулою 6.

R1-X1-X2-GTFTSD-X3-X4-X5-X6-X7-X8-X9-X10-X11-X12-X13-X14-X15-X16-X17-X18-X19-X20-X21-X22-X23-X24-R2 (Формула 6).

де R1 є гістидином, дезаміно-гістидилом, 4-імідазоацетилом або тирозином;

X1 є Aib (аміноізомасляною кислотою), гліцином або серином;

10 X2 є глютаміновою кислотою або глютаміном;

X3 є лейцином або тирозином;

X4 є серином або аланіном;

X5 є лізином або аргініном;

X6 є глютаміном або тирозином;

15 X7 є лейцином або метіоніном;

X8 є аспарагіновою кислотою або глютаміновою кислотою;

X9 є глютаміновою кислотою, альфа-метил-глютаміновою кислотою або видалено;

X10 є глютаміном, глютаміновою кислотою, лізином, аргініном або видалено;

X11 є аланіном, аргініном або видалено;

20 X12 є аланіном, валіном або видалено;

X13 є лізином, глютаміном, аргініном, альфа-метил-глютаміновою кислотою або видалено;

X14 є аспарагіновою кислотою, глютаміновою кислотою, лейцином або видалено;

X15 є фенілаланіном або видалено;

X16 є ізолейцином, валіном або видалено;

25 X17 є аланіном, цистеїном, глютаміновою кислотою, глютаміном, альфа-метил-глютаміновою кислотою або видалено;

X18 є триптофаном або видалено;

X19 є аланіном, ізолейцином, лейцином, валіном або видалено;

X20 є аланіном, лізином, метіоніном, аргініном або видалено;

30 X21 є аспарагіном або видалено;

X22 є треоніном або видалено;

X23 є цистеїном, лізином або видалено;

X24 є пептидом, що має 2-10 амінокислот, які є гліцином або видалено; та

35 R2 є послідовністю KRNRNNIA (SEQ ID NO. 35), GPSSGAPPPS (SEQ ID NO. 36), GPSSGAPPPSK (SEQ ID NO. 37), HSQGTFTSDYSKYLD (SEQ ID NO. 38), HSQGTFTSDYSRYLDK (SEQ ID NO. 39), HEGTFTSDLSKQMEEEAVK (SEQ ID NO. 40) або видалено (за виключенням випадку, коли амінокислотна послідовність за Формулою 6 є ідентичною послідовності SEQ ID NO. 1).

40 Більш переважним чином, пептид заявленого винаходу може бути вибрано з групи, що охоплює пептиди SEQ ID NO. 1-31. Ще більш переважніше, пептид заявленого винаходу може бути похідною оксинтомодуліну, описаною у Таблиці 1 Прикладів 2-1.

Оксинтомодулін має активні властивості двох пептидів, GLP-1 та глюкагону. GLP-1 зменшує рівень глюкози у крові, зменшує прийом їжі та пригнічує спорожнення шлунка, а глюкагон підвищує рівень глюкози у крові, полегшує ліполіз та зменшує масу тіла шляхом підвищення енергетичних метаболізмів. Різні біологічні дії двох пептидів можуть викликати різні небажані ефекти, як-то підвищення рівня глюкози у крові, якщо глюкагон демонструє більш домінантний ефект, ніж GLP-1, або викликання нудоти та блювання, якщо GLP-1 демонструє більш домінантний ефект, ніж глюкагон. Зважаючи на це, похідні оксинтомодуліну заявленого винаходу спрямовані не тільки на підвищення цих активних властивостей, наприклад, амінокислоти у положеннях 1 та 11 оксинтомодуліну, що пригнічують активність глюкагону також можна модифікувати для балансування співвідношень активності глюкагону та GLP-1.

50 Винахідники провели ряд експериментів *in vitro*, щоб показати, що, у порівнянні з оксинтомодуліном, пептид заявленого винаходу демонструє відмінні активні дії, спрямовані до рецептора GLP-1 та рецептора глюкагону. Таким чином, це свідчить про те, що пептид заявленого винаходу активує рецептор GLP-1 та рецептор глюкагону та, на відміну від звичайного оксинтомодуліну, демонструє більш покращені терапевтичні дії відносно ожиріння. Додатково були перевірені його дії, спрямовані на пригнічення прийому їжі *in vivo* та він показав більш покращені дії, спрямовані на пригнічення прийому їжі, ніж звичайний оксинтомодулін (Fig.1).

Фахівцям у цій галузі буде зрозуміло, що при модифікуванні похідних оксинтомодуліну заявленого винаходу з застосуванням типових відповідних способів, в тому числі модифікування з полімерами, як-то ПЕГ та цукровий ланцюг або шляхом злиття з альбуміном, трансферином, жирною кислотою та імуноглобуліном з метою покращення терапевтичних ефектів похідних оксинтомодуліну, вони будуть демонструвати значно кращі терапевтичні ефекти, ніж нативний оксинтомодулін. Отже, обсяг заявленого винаходу також охоплює модифіковані похідні оксинтомодуліну.

У іншому аспекті, заявленим винаходом передбачено полінуклеотид, що кодує пептид.

Термін "тотожність", як тут застосовано для полінуклеотиду, вказує на подібність між амінокислотними послідовностями дикого типу або нуклеотидними послідовностями дикого типу та охоплює послідовність гену, що має 75 % або вище, переважно 85 % або вище, більш переважно 90 % або вище та навіть більш переважніше 95 % або вище ідентичності до полінуклеотидної послідовності, що кодує зазначений пептид. Оцінку тотожності можна провести неозброєним оком або за допомогою наявної у продажу відповідної програми. При застосуванні наявної у продажу відповідної комп'ютерної програми, тотожність між двома або декількома послідовностями може бути виражена у відсотках (%) та можна обчислити тотожність (%) між суміжними послідовностями. Вставка у вектор полінуклеотиду, що кодує пептид та його експресія відбувається за умови отримання великої кількості пептиду.

У іншому аспекті, заявленим винаходом передбачено фармацевтичну композицію для запобігання або лікування ожиріння, що містить пептид.

Як тут застосовано, термін "запобігання" має відношення до всіх дій, завдяки яким можна шляхом введення пептиду або композиції затримати або загальмувати виникнення ожиріння.

Термін "лікування" має відношення до всіх дій, завдяки яким симптоми ожиріння можна покращити або бажаним чином змінити шляхом введення пептиду або композиції.

Як тут застосовано, термін "введення" має відношення до введення пацієнту кількості заздалегідь визначеної речовини шляхом певного прийнятного способу. Композицію заявленого винаходу може бути введено будь-яким загальноприйнятним шляхом за умови його здатності досягати до бажаної тканини, наприклад, але без обмеження, шляхом внутрішньочеревинного, внутрішньовенного, внутрішньом'язового, підшкірного, внутрішньошкірного, перорального, місцевого, інтраназального, внутрішньолегеневого або ректального введення. Однак, оскільки при пероральному введенні виникає розчинення пептидів, то активні інгредієнти композиції для перорального введення повинні бути вкриті оболонкою або отримані у захищеному проти деградації у шлунку стані.

Як тут застосовано, термін "ожиріння" припускає накопичення надмірної кількості жирової тканини в організмі та індекс маси тіла (маса тіла (кг), поділена на зріст у квадраті (м)) вищий, ніж 25 слід розглядати як ожиріння. Звичайно ожиріння є викликано дисбалансом енергії, коли кількість харчового раціону перевищує кількість енергії, що витрачається для тривалого періоду часу. Ожиріння є метаболічним захворюванням, що впливає на весь організм та підвищує ризик розвитку діабету, гіперліпідемії, сексуальної дисфункції, артриту та серцево-судинних захворювань та в деяких випадках воно пов'язане з захворюваністю на рак.

Фармацевтична композиція заявленого винаходу може додатково містити фармацевтично прийнятний носій, наповнювач, або розчинник. Як тут застосовано, термін "фармацевтично прийнятний" має відношення до що композиції, якої буде достатньо для досягнення терапевтичного ефекту без наявності шкідливих побічних проявів та яку можна буде легко визначити в залежності від типу захворювань, віку, статі, маси тіла, стану здоров'я та чутливості пацієнта до ліків, шляху, способу та частоти введення, тривалості лікування, ліків, застосованих у комбінації або співпадаючих з композицією цього винаходу та від інших відомих у медицині факторів.

Фармацевтична композиція, в тому числі похідна заявленого винаходу може додатково містити фармацевтично прийнятний носій. Для перорального введення, носій може містити, але без обмеження, зв'язуючу речовину, змашувач, розпушувач, наповнювач, розчинник, диспергуючий агент, стабілізатор, суспендуєчий агент, барвник та ароматизатор. Для ін'єкційних препаратів, носій може містити буферизуючий агент, консервант, анальгетик, розчинник, ізотонічний агент та стабілізатор. Для препаратів для місцевого введення, носій може містити основу, наповнювач, змашувач та консервант.

Композицію заявленого винаходу можна отримати у вигляді різних лікарських форм у комбінації з вищезазначеними фармацевтично прийнятними носіями. Наприклад, для перорального введення, фармацевтичну композицію можна отримати у вигляді таблеток, пластинок, пастилок, капсул, еліксирів, суспензій або сиропів. Для ін'єкційних препаратів, фармацевтичну композицію можна отримати у вигляді одиничних стандартних лікарських форм

в ампулах або у мультидозовому контейнері. Фармацевтичну композицію також можна отримати у вигляді розчинів, суспензій, таблеток, пігулок, капсул та препаратів довготривалої дії.

З іншого боку, приклади прийнятих для фармацевтичних препаратів носіїв, наповнювачів та розчинників охоплюють лактозу, декстрозу, цукрозу, сорбіт, маніт, ксиліт, еритрит, мальтит, крохмаль, гуміарабік, каучук, альгінат, желатин, фосфат кальцію, силікат кальцію, целюлозу, метилцелюлозу, мікрокристалічну целюлозу, полівінілпіролідон, воду, метилгідроксибензоат, пропілгідроксибензоат, тальк, стеарат магнію та мінеральні оливи. Крім того, фармацевтичні препарати додатково можуть містити наповнювачі, антикоагулянти, змащувачі, зволожувачі, ароматизатори та антисептики.

Крім того, фармацевтичну композицію заявленого винаходу може мати будь-який препарат, вибраний з групи, що охоплює таблетки, пігулки, порошки, гранули, капсули, суспензії, розчини для внутрішнього застосування, емульсії, сиропи, стерильні водні розчини, безводні розчинники, ліофілізовані препарати та супозиторії.

Крім того, композиції можуть бути отримані у вигляді прийнятих для організму пацієнта одиничних стандартних лікарських форм та переважно у вигляді препарату, корисного для пептидних ліків відповідно за типовим способом у фармацевтичній галузі за умови введення пероральним або парентеральним шляхом, як-то, але без обмеження, шляхом черезшкірного, внутрішньовенного, внутрішньом'язевого, внутрішньоартеріального, інтрамедулярного, інтравентрикулярного, трансдермального, легеневого, підшкірного, внутрішньочеревного, інтраназального, внутрішньокишкового, місцевого, сублінгвального, вагінального або ректального введення.

Композицію також можна застосувати шляхом змішування з різними фармацевтично прийнятними носіями, як-то фізіологічний розчин або органічні розчинники. Для підвищення стійкості або поглинальної здатності можуть бути застосовані вуглеводи, як-то глюкоза, цукроза або декстрини, антиоксиданти, як-то аскорбінова кислота або глутатіон, хелатуючі агенти, низькомолекулярні білки або інші стабілізатори.

Доза та частота введення фармацевтичної композиції заявленого винаходу визначаються типом активного інгредієнту разом з різними факторами, як-то типом захворювання, що підлягає лікуванню, шляхом введення, віком пацієнта, статтю та масою тіла та ступенем тяжкості хвороби.

Загальна ефективна доза композиції заявленого винаходу може бути введена пацієнту у вигляді одиничної дози або може бути введена протягом тривалого часу у багатьох дозах згідно з розділеним протоколом лікування. Вміст активного інгредієнту у фармацевтичній композиції заявленого винаходу може змінюватися в залежності від тяжкості захворювання. Переважним чином, загальна щоденна доза пептиду заявленого винаходу може приблизно дорівнювати 0.0001 мкг - 500 мг/кг маси тіла пацієнта. Переважним чином, ефективну дозу пептиду визначають з урахуванням різних факторів, в тому числі віку, маси тіла, статі та стану здоров'я пацієнта, тяжкості захворювання, харчування та швидкості секреції, а також з урахуванням шляху введення фармацевтичної композиції та частоти лікування. У зв'язку з цим, фахівець у даній галузі зможе легко визначити ефективну дозу, прийнятну для певного застосування фармацевтичної композиції заявленого винаходу. Фармацевтична композиція відповідно до заявленого винаходу особливо не обмежується препаратом, а також шляхом та типом введення за умови, що вона демонструє ефекти заявленого винаходу.

Фармацевтична композиція заявленого винаходу демонструє відмінну тривалість ефективної дії in-vivo та титр, що дозволяє значно зменшити її кількість та частоту введення.

Крім того, фармацевтичну композицію може бути введено окремо або у комбінації або її введення може співпадати з введенням інших фармацевтичних препаратів, що демонструють профілактичні або терапевтичні ефекти, спрямовані проти ожиріння. Такі фармацевтичні препарати не є певним чином обмеженими та можуть охоплювати агоніст рецептора GLP-1, агоніст рецептора лептину, інгібітор DPP-IV, антагоніст рецептора Y5, антагоніст рецептора меланіноконцентруючого гормону (MCH), агоніст рецептора Y2/3, агоніст рецептора MC3/4, інгібітор шлункової / підшлункової ліпази, агоніст 5HT2c, агоніст рецептора β3A, агоніст рецептора аміліну, антагоніст греліну та/або антагоніст рецептора греліну.

У іншому аспекті, заявленим винаходом передбачено спосіб запобігання або лікування ожиріння, що, зокрема полягає у введенні суб'єкту пептиду або фармацевтичної композиції, що містить пептид.

Термін "суб'єкт" у заявленому винаході має відношення до особи, у якої є підозра на наявність ожиріння та яка є ссавцем, в тому числі людиною, мишею та хатньою худобою з ожирінням або з можливістю його виникнення, однак, це може бути будь-який без обмеження

суб'єкт, що може підлягати лікуванню з пептидом або фармацевтичною композицією заявленого винаходу. Фармацевтичну композицію, що містить пептид заявленого винаходу вводять суб'єкту з підозрою на ожиріння, забезпечуючи тим самим його ефективне лікування. Термін "ожиріння" розкрито вище.

Терапевтичний спосіб заявленого винаходу може, зокрема, полягати у введенні композиції, що містить фармацевтично ефективну кількість пептиду. Загальна добова доза повинна бути визначена шляхом відповідного медичного висновку лікаря та вводять її один або кілька разів. Відносно об'єктів заявленого винаходу, певний рівень терапевтично ефективної дози для будь-якого певного пацієнта може варіювати в залежності від різних факторів, добре відомих у цій галузі медицини, в тому числі від виду та ступеню очікуваної відповіді, від певних композицій відповідно до наявності чи відсутності застосування з ними інших агентів, а також віку, маси тіла, статі та стану здоров'я пацієнта, харчування та шляху введення, швидкості секреції композиції, часу тривалості терапії, інших ліків, застосованих у комбінації або застосування яких співпадає з застосуванням композиції цього винаходу та від подібних добре відомих у медицині факторів.

У іншому аспекті, заявлений винахід передбачає застосування пептиду або фармацевтичної композиції, що його містить у лікарському препараті для запобігання або лікування ожиріння.

Надалі заявлений винахід буде більш детально описано з посиланням на наступні приклади. Однак, ці приклади наведені тут лише з ілюстративною метою без обмеження заявленого винаходу.

Приклад 1. Отримання активованої клітинної лінії *in vitro*.

Приклад 1-1. Отримання клітинної лінії, що демонструє відповідь циклічного аденозинмонофосфату (сAMP; цАМФ) до GLP-1.

Реакцію ПЛР проводили з застосуванням ділянки, відповідної до ORF (відкритої рамки зчитування) у кДНК (OriGene Technologies, Inc. USA) гена рецептора GLP-1 людини у якості матриці та наступних прямих та зворотних праймерів, що містили кожен з сайтів рестрикції HindIII та EcoRI, розташовані належним чином для отримання продукту ПЛР.

Прямий праймер: 5'-CCCGGCCCGCGGCCGCTATTCGAAATAC-3'(SEQ ID NO. 47)

Зворотній праймер: 5'-GAACGGTCCGGAGGACGTCTTAAGATAG-3'(SEQ ID NO. 48)

Для отримання рекомбінантного вектора x0GC/GCGR, продукт ПЛР клонували у відомий вектор експресії тваринних клітин x0GC/dhfr.

Клітинну лінію CHO DG44 культивували у середовищі DMEM/F12 (10 % FBS). Середовище трансфікували рекомбінантним вектором x0GC/GCGR з застосуванням ліпофектаміну та проводили культивування у селективному середовищі, що містило 1 мг/мл G418 та 10 нМ метотрексату з наступним відбором з нього одиничних клональних клітинних ліній за допомогою способу граничного розбавлення, звідки зрештою була відібрана така клітинна лінія, що демонструє відмінну та залежну від концентрації відповідь цАМФ до GLP-1.

Приклад 1-2: отримання клітинної лінії, що демонструє відповідь цАМФ до глюкагону.

Реакцію ПЛР проводили з застосуванням ділянки, відповідної до ORF (відкритої рамки зчитування) у кДНК (OriGene Technologies, Inc. USA) гена рецептора глюкагону людини у якості матриці та наступних прямих та зворотних праймерів, що містили кожен з сайтів рестрикції XhoI та EcoRI, розташовані належним чином для отримання продукту ПЛР.

Прямий праймер: 5'-CAGCGACACCGACCGTCCCCCGTACTTAAGGCC-3'(SEQ ID NO. 49)

Зворотній праймер: 5'-СТААССГАСТСТСГГГГААГАСТГАГСТСГСС-3'(SEQ ID NO. 50)

Для отримання рекомбінантного вектора x0GC/GCGR, продукт ПЛР клонували у відомий вектор експресії тваринних клітин x0GC/dhfr.

Клітинну лінію CHO DG44 культивували у середовищі DMEM/F12 (10 % FBS) Середовище трансфікували рекомбінантним вектором x0GC/GCGR з застосуванням ліпофектаміну та проводили культивування у селективному середовищі, що містило 1 мг/мл G418 та 10 нМ метотрексату з наступним відбором з нього одиничних клональних клітинних ліній за допомогою способу граничного розбавлення, звідки зрештою була відібрана така клітинна лінія, що демонструє відмінну та залежну від концентрації відповідь цАМФ до глюкагону.

Приклад 2. Перевірка активності похідних оксинтомодуліну *in vitro*.

Приклад 2-1. Синтез похідних оксинтомодуліну.

Для вимірювання активних властивостей похідних оксинтомодуліну *in vitro* був проведений синтез похідних оксинтомодуліну з наступними амінокислотними послідовностями (Таблиця 1).

Таблиця 1

Оксинтомодулін та похідні оксинтомодуліну

SEQ ID NO.	Амінокислотна послідовність
SEQ ID NO. 1	HSQGTFTSDYSKYLDERRAQDFVQWLMNTKRNRRNNIA
SEQ ID NO. 2	CA-SQGTFTSDYSKYLDEEAVRLFIEWLMNTKRNRRNNIA
SEQ ID NO. 3	CA-SQGTFTSDYSKYLDERRAQDFVAWLKNTGPSSGAPPPS
SEQ ID NO. 4	CA-GQGTFTSDYSRYLEEEAVRLFIEWLKNGGPSSGAPPPS
SEQ ID NO. 5	CA-GQGTFTSDYSRQMEEEAVRLFIEWLKNGGPSSGAPPPS
SEQ ID NO. 6	CA-GEGTFTSDLSRQMEEEAVRLFIEWAAHSQGTFTSDYSKYLD
SEQ ID NO. 7	CA-SQGTFTSDYSRYLDEEAVRLFIEWLMNTK
SEQ ID NO. 8	CA-SQGTFTSDLSRQLEEEAVRLFIEWLMNK
SEQ ID NO. 9	CA-GQGTFTSDYSRYLDEEAVXLFIEWLMNTKRNRRNNIA
SEQ ID NO. 10	CA-SQGTFTSDYSRQMEEEAVRLFIEWLMNGGPSSGAPPPSK
SEQ ID NO. 11	CA-GEGTFTSDLSRQMEEEAVRLFIEWAAHSQGTFTSDYSRYLDK
SEQ ID NO. 12	CA-SQGTFTSDYSRYLDGGGHGEGTFTSDLSKQMEEEAVK
SEQ ID NO. 13	CA-SQGTFTSDYSRYLDXEAVXLFIEWLMNTK
SEQ ID NO. 14	CA-GQGTFTSDYSRYLDEEAVXLFIXWLMNTKRNRRNNIA
SEQ ID NO. 15	CA-GQGTFTSDYSRYLDEEAVRLFIXWLMNTKRNRRNNIA
SEQ ID NO. 16	CA-SQGTFTSDLSRQLEGGGHSQGTFTSDLSRQLEK
SEQ ID NO. 17	CA-SQGTFTSDYSRYLDEEAVRLFIEWIRNTKRNRRNNIA
SEQ ID NO. 18	CA-SQGTFTSDYSRYLDEEAVRLFIEWIRNGGPSSGAPPPSK
SEQ ID NO. 19	CA-SQGTFTSDYSRYLDEEAVKLFIEWIRNTKRNRRNNIA
SEQ ID NO. 20	CA-SQGTFTSDYSRYLDEEAVKLFIEWIRNGGPSSGAPPPSK
SEQ ID NO. 21	CA-SQGTFTSDYSRQLEEEAVRLFIEWVRNTKRNRRNNIA
SEQ ID NO. 22	DA-SQGTFTSDYSKYLDEKRAKEFVQWLMNTK
SEQ ID NO. 23	HAibQGTFTSDYSKYLDEKRAKEFVCWLMNT
SEQ ID NO. 24	HAibQGTFTSDYSKYLDEKRAKEFVQWLMNTC
SEQ ID NO. 25	HAibQGTFTSDYSKYLDEKRAKEFVQWLMNTC
SEQ ID NO. 26	HAibQGTFTSDYSKYLDEKRAKEFVQWLMNTC
SEQ ID NO. 27	HAibQGTFTSDYSKYLDEQAQKEFICWLMNT
SEQ ID NO. 28	HAibQGTFTSDYSKYLDEKRAKEFVQWLMNT
SEQ ID NO. 29	CA-AibQGTFTSDYSKYLDEKRAKEFVQWLMNTC
SEQ ID NO. 30	HAibQGTFTSDYAKYLDEKRAKEFVQWLMNTC
SEQ ID NO. 31	YAibQGTFTSDYSKYLDEKRAKEFVQWLMNTC

Виділені жирним шрифтом та підкреслені амінокислоти у Таблиці 1 відображають утворення кільця та амінокислоти, позначені літерою X є штучною амінокислотою (альфа-метил-глутаміновою кислотою). Аббревіатурою CA позначено 4- імідазоацетил та аббревіатурою DA - дезаміно-гістидил.

Приклад 2-2: Перевірка активності похідних оксинтомодуліну *in vitro*.

Для вимірювання спрямованої проти ожиріння ефективності синтезованих у Прикладі 2-1 похідних оксинтомодуліну була виміряна клітинна активність *in vitro* з застосуванням отриманих у Прикладах 1-1 та 1-2 клітинних ліній.

Для експресії гена рецептора GLP-1 людини та гена рецептора глюкагону шляхом трансфікування клітин CHO (клітин яєчників китайського хом'яка) були отримані відповідні клітинні лінії, прийнятні для вимірювання активних властивостей GLP-1 та глюкагону.

Отже, активність кожної похідної оксинтомодуліну вимірювали з застосуванням кожної трансформованої клітинної лінії. Точніше кажучи, кожну клітинну лінію пересівали двічі або тричі на тиждень та нанесли аліквоти у кожну з лунок 96-лунокового планшету зі щільністю у 1×10^5 клітин та наступним 24-годинним культивуванням.

Культивовані клітини промили буфером KRB та суспендували у 40 мл буферу KRB, що містив 1 mM IBMX та залишили на 5 хвилин при кімнатній температурі. Оксинтомодулін (SEQ ID NO.1) та похідні оксинтомодуліну (відображені, як послідовності SEQ ID NO. 2-6, 8, 10-13, 17, 18, 23-25, 27, 28 та 32-34) розвели шляхом 5 - разового серійного розведення до 1000 нМ - 0.02 нМ та кожний зразок (40 мл) цих розведень додали до клітин та культивували при 37 °C протягом години у інкубаторі з CO₂. Потім для лізису клітин до них додали 20 мл клітинного лізуючого

буферу та клітинні лізати застосували для вимірювання концентрацій цАМФ за допомогою набору cAMPassaykit (MolecularDevice, USA). На підставі отриманих результатів було проведено обчислення значень EC_{50} з порівнянням їх між собою. Значення EC_{50} наведені у наступній Таблиці 2.

5

Таблиця 2

Порівняння активних властивостей in vitro оксинто модуліну та похідних оксинто модуліну відносно рецепторів GLP-1 та глюкагону

SEQ ID NO.	EC_{50} (нМ)	
SEQ ID NO. CHO/GLP-1R	CHO/GCGR	
SEQ ID NO. 1	50-210	10-43
SEQ ID NO. 2	51.8	12.8
SEQ ID NO. 3	>1,000	637.7
SEQ ID NO. 4	5.5	>1,000
SEQ ID NO. 5	5.9	>1,000
SEQ ID NO. 6	500.1	>1,000
SEQ ID NO. 8	419.6	>1,000
SEQ ID NO. 10	>1,000	>1,000
SEQ ID NO. 11	>1,000	>1,000
SEQ ID NO. 12	>1,000	>1,000
SEQ ID NO. 13	>1,000	>1,000
SEQ ID NO. 17	97.9	>1,000
SEQ ID NO. 18	96.3	>1,000
SEQ ID NO. 23	2.46	5.8
SEQ ID NO. 24	1.43	6.95
SEQ ID NO. 25	1.9	1.3
SEQ ID NO. 27	2.8-5.5	3.1-5.6
SEQ ID NO. 28	3.1	0.3
SEQ ID NO. 29	14.25	17.3
SEQ ID NO. 30	2.20	80.2
SEQ ID NO. 31	12.5	1.0

Як наведено у Таблиці 2, існують похідні оксинто модуліну, що демонструють відмінні активні властивості in vitro та різні співвідношення активних властивостей, спрямованих до рецептора GLP-1 та рецептора глюкагону порівняно з нативним оксинто модуліном (SEQ ID NO. 1).

- 10 Відомо, що оксинто модулін активує обидва рецептори - рецептор GLP-1 та рецептор глюкагону для пригнічення апетиту, полегшення ліполізу та сприяння безпечності, отже таким чином демонструє ефекти, спрямовані проти ожиріння. Похідні оксинто модуліну згідно з заявленим винаходом демонструють більш сильні активні дії in vitro, спрямовані до обох цих рецепторів, ніж оксинто модулін дикого типу, отже їх можна застосувати в якості терапевтичного
- 15 агенту для лікування ожиріння з більшою ефективністю, ніж відомий дослідникам оксинто модулін.

Приклад 3. Перевірка активності похідних оксинто модуліну in vivo.

- Для вимірювання in vivo терапевтичної активності похідних оксинто модуліну, дослідники перевірили змінення у прийом їжі, що виникли в результаті введення похідних оксинто модуліну у мишах ob/ob з застосуванням нативного оксинто модуліну в якості контролю.

- 20 Точніше кажучи, діабетичних мишей ob/ob, що страждали на ожиріння, яких звичайно застосовують для перевірки ефективних властивостей терапевтичних агентів відносно ожиріння та діабету утримували від прийому їжі протягом 16 годин та ввели їм 1 або 10 мг/кг оксинто модуліну або 0.02, 0.1, 1 або 10 мг/кг похідної оксинто модуліну (SEQ ID NO. 2), після
- 25 чого дослідники протягом двох годин перевіряли прийом їжі тваринами (Фіг. 1). Фіг. 1 є графіком, де наведені змінення у прийом їжі відповідно до введення дози оксинто модуліну або похідної оксинто модуліну. Як видно з Фіг. 1, введення 1 мг/кг похідної оксинто модуліну призвело до покращених ефектів пригнічення прийому їжі, ніж введення 10 мг/кг оксинто модуліну.

- 30 Взяті разом, похідні оксинто модуліну заявленого винаходу мають сильніші дії, спрямовані проти ожиріння, ніж оксинто модулін дикого типу, навіть незважаючи на меншу дозу введення, що свідчить про покращення проблем, пов'язаних з оксинто модуліном дикого типу, який

демонструє більш слабкі дії, спрямовані проти ожиріння та якого треба вводити з великою дозою тричі на день.

ПЕРЕЛІК ПОСЛІДОВНОСТЕЙ

<110> Чун, Сун Юб
Чан, Мюн Хюн
Чхен Лін Е
парк Йон Кюн
Парк Йон Чін
Квон, Се Чхан

<120> Нові похідні оксинтомодуліну та фармацевтична композиція для лікування ожиріння, яка їх містить

<130> 106132.000027

<140> A201314212

<141>

<150> PCT/KR2012/004494

<151> 2012-06-07

<150> KR 10-2011-0056472

<151> 2011-06-10

<160> 56

<170> PatentIn version 3.5

<210> 1

<211> 37

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<220>

<221> MISC_FEATURE

<222> (1)..(37)

<223> оксинтомодулін

<400> 1

His Ser Gln Gly Thr Phe Thr Ser Asp Tyr Ser Lys Tyr Leu Asp Ser
1 5 10 15

Arg Arg Ala Gln Asp Phe Val Gln Trp Leu Met Asn Thr Lys Arg Asn
20 25 30

Arg Asn Asn Ile Ala
35

<210> 2

<211> 37

<212> PRT

<213> штучна послідовність

<220>

<223> опис штучної послідовності: Synthetic polypeptide construct of Oxyntomodulin derivative

<220>

<221> MOD_RES

<222> (1)..(1)

<223> 4-imidazoacetyl

<400> 2
His Ser Gln Gly Thr Phe Thr Ser Asp Tyr Ser Lys Tyr Leu Asp Glu
1 5 10 15

Glu Ala Val Arg Leu Phe Ile Glu Trp Leu Met Asn Thr Lys Arg Asn
20 25 30

Arg Asn Asn Ile Ala
35

<210> 3
<211> 39
<212> PRT
<213> Штучна послідовність

<220>
<223> Опис штучної послідовності: синтетична
поліпептидна конструкція похідної оксинтомодуліну
<220>
<221> MOD_RES
<222> (1)..(1)
<223> 4-imidazoacetyl

<400> 3
His Ser Gln Gly Thr Phe Thr Ser Asp Tyr Ser Lys Tyr Leu Asp Glu
1 5 10 15

Arg Arg Ala Gln Asp Phe Val Ala Trp Leu Lys Asn Thr Gly Pro Ser
20 25 30

Ser Gly Ala Pro Pro Pro Ser
35

<210> 4
<211> 39
<212> PRT
<213> Штучна послідовність

<220>
<223> Опис штучної послідовності: синтетична
поліпептидна конструкція похідної оксинтомодуліну

<220>
<221> MOD_RES
<222> (1)..(1)
<223> 4-imidazoacetyl

<400> 4
His Gly Gln Gly Thr Phe Thr Ser Asp Tyr Ser Arg Tyr Leu Glu Glu
1 5 10 15

Glu Ala Val Arg Leu Phe Ile Glu Trp Leu Lys Asn Gly Gly Pro Ser
20 25 30

Ser Gly Ala Pro Pro Pro Ser
35

<210> 5

<211> 39
 <212> PRT
 <213> Штучна послідовність
 <220>
 <223> Опис штучної послідовності: синтетична
 поліпептидна конструкція похідної оксинтомодуліну

<220>
 <221> MOD_RES
 <222> (1)..(1)
 <223> 4-імідазоацетил

<400> 5
 His Gly Gln Gly Thr Phe Thr Ser Asp Tyr Ser Arg Gln Met Glu Glu
 1 5 10 15
 Glu Ala Val Arg Leu Phe Ile Glu Trp Leu Lys Asn Gly Gly Pro Ser
 20 25 30
 Ser Gly Ala Pro Pro Pro Ser
 35

<210> 6
 <211> 42
 <212> PRT
 <213> Штучна послідовність
 <220>
 <223> Опис штучної послідовності: синтетична
 поліпептидна конструкція похідної оксинтомодуліну

<220>
 <221> MOD_RES
 <222> (1)..(1)
 <223> 4-імідазоацетил

<400> 6
 His Gly Glu Gly Thr Phe Thr Ser Asp Leu Ser Arg Gln Met Glu Glu
 1 5 10 15
 Glu Ala Val Arg Leu Phe Ile Glu Trp Ala Ala His Ser Gln Gly Thr
 20 25 30
 Phe Thr Ser Asp Tyr Ser Lys Tyr Leu Asp
 35 40

<210> 7
 <211> 30
 <212> PRT
 <213> Штучна послідовність
 <220>
 <223> Опис штучної послідовності: синтетична
 поліпептидна конструкція похідної оксинтомодуліну

<220>
 <221> MOD_RES
 <222> (1)..(1)
 <223> 4-імідазоацетил

<400> 7
His Ser Gln Gly Thr Phe Thr Ser Asp Tyr Ser Arg Tyr Leu Asp Glu
1 5 10 15

Glu Ala Val Arg Leu Phe Ile Glu Trp Leu Met Asn Thr Lys
20 25 30

<210> 8
<211> 29
<212> PRT
<213> Штучна послідовність

<220>
<223> Опис штучної послідовності: синтетична
поліпептидна конструкція похідної оксинтомодуліну

<220>
<221> MOD_RES
<222> (1)..(1)
<223> 4-імідазоацетил

<400> 8
His Ser Gln Gly Thr Phe Thr Ser Asp Leu Ser Arg Gln Leu Glu Glu
1 5 10 15

Glu Ala Val Arg Leu Phe Ile Glu Trp Leu Met Asn Lys
20 25

<210> 9
<211> 37
<212> PRT
<213> Штучна послідовність

<220>
<223> Опис штучної послідовності: синтетична
поліпептидна конструкція похідної оксинтомодуліну

<220>
<221> MOD_RES
<222> (1)..(1)
<223> 4-імідазоацетил

<220>
<221> MOD_RES
<222> (20)..(20)
<223> Альфа-метил глутамінова кислота

<400> 9
His Gly Gln Gly Thr Phe Thr Ser Asp Tyr Ser Arg Tyr Leu Asp Glu
1 5 10 15

Glu Ala Val Glu Leu Phe Ile Glu Trp Leu Met Asn Thr Lys Arg Asn
20 25 30

Arg Asn Asn Ile Ala
35

<210> 10
 <211> 40
 <212> PRT
 <213> Штучна послідовність

<220>
 <223> Опис штучної послідовності: синтетична
 поліпептидна конструкція похідної оксинтомодуліну

<220>
 <221> MOD_RES
 <222> (1)..(1)
 <223> 4-імідазоацетил
 <400> 10
 His Ser Gln Gly Thr Phe Thr Ser Asp Tyr Ser Arg Gln Met Glu Glu
 1 5 10 15

Glu Ala Val Arg Leu Phe Ile Glu Trp Leu Met Asn Gly Gly Pro Ser
 20 25 30

Ser Gly Ala Pro Pro Pro Ser Lys
 35 40

<210> 11
 <211> 43
 <212> PRT
 <213> Штучна послідовність

<220>
 <223> Опис штучної послідовності: синтетична
 поліпептидна конструкція похідної оксинтомодуліну

<220>
 <221> MOD_RES
 <222> (1)..(1)
 <223> 4-імідазоацетил
 <400> 11
 His Gly Glu Gly Thr Phe Thr Ser Asp Leu Ser Arg Gln Met Glu Glu
 1 5 10 15

Glu Ala Val Arg Leu Phe Ile Glu Trp Ala Ala His Ser Gln Gly Thr
 20 25 30

Phe Thr Ser Asp Tyr Ser Arg Tyr Leu Asp Lys
 35 40

<210> 12
 <211> 38
 <212> PRT
 <213> Штучна послідовність

<220>
 <223> Опис штучної послідовності: синтетична
 поліпептидна конструкція похідної оксинтомодуліну

<220>
 <221> MOD_RES
 <222> (1)..(1)
 <223> 4-імідазоацетил

<400> 12
 His Ser Gln Gly Thr Phe Thr Ser Asp Tyr Ser Arg Tyr Leu Asp Gly
 1 5 10 15

Gly Gly His Gly Glu Gly Thr Phe Thr Ser Asp Leu Ser Lys Gln Met
 20 25 30

Glu Glu Glu Ala Val Lys
 35

<210> 13
 <211> 30
 <212> PRT
 <213> Штучна послідовність
 <220>
 <223> Опис штучної послідовності: синтетична
 поліпептидна конструкція похідної оксинтомодуліну

<220>
 <221> MOD_RES
 <222> (1)..(1)
 <223> 4-імідазоацетил

<220>
 <221> MOD_RES
 <222> (16)..(16)
 <223> Alpha-methyl-glutamic acid

<220>
 <221> MOD_RES
 <222> (20)..(20)
 <223> Альфа-метил глутамінова кислота

<400> 13
 His Ser Gln Gly Thr Phe Thr Ser Asp Tyr Ser Arg Tyr Leu Asp Glu
 1 5 10 15

Glu Ala Val Glu Leu Phe Ile Glu Trp Leu Met Asn Thr Lys
 20 25 30

<210> 14
 <211> 37
 <212> PRT
 <213> Штучна послідовність

<220>
 <223> Опис штучної послідовності: синтетична
 поліпептидна конструкція похідної оксинтомодуліну

<220>
 <221> MOD_RES
 <222> (1)..(1)
 <223> 4-імідазоацетил

<220>
 <221> MOD_RES

<222> (20)..(20)
 <223> Альфа-метил глутамінова кислота
 <220>
 <221> MOD_RES
 <222> (24)..(24)
 <223> Альфа-метил глутамінова кислота
 <400> 14
 His Gly Gln Gly Thr Phe Thr Ser Asp Tyr Ser Arg Tyr Leu Asp Glu
 1 5 10 15
 Glu Ala Val Glu Leu Phe Ile Glu Trp Leu Met Asn Thr Lys Arg Asn
 20 25 30
 Arg Asn Asn Ile Ala
 35

<210> 15
 <211> 37
 <212> PRT
 <213> Штучна послідовність
 <220>
 <223> Опис штучної послідовності: синтетична
 поліпептидна конструкція похідної оксинтомодуліну

<220>
 <221> MOD_RES
 <222> (1)..(1)
 <223> 4-імідазоацетил

<220>
 <221> MOD_RES
 <222> (24)..(24)
 <223> Альфа-метил глутамінова кислота
 <400> 15
 His Gly Gln Gly Thr Phe Thr Ser Asp Tyr Ser Arg Tyr Leu Asp Glu
 1 5 10 15
 Glu Ala Val Arg Leu Phe Ile Glu Trp Leu Met Asn Thr Lys Arg Asn
 20 25 30
 Arg Asn Asn Ile Ala
 35

<210> 16
 <211> 34
 <212> PRT
 <213> Штучна послідовність
 <220>
 <223> Опис штучної послідовності: синтетична
 поліпептидна конструкція похідної оксинтомодуліну
 <220>
 <221> MOD_RES
 <222> (1)..(1)
 <223> 4-імідазоацетил

<400> 16

His Ser Gln Gly Thr Phe Thr Ser Asp Leu Ser Arg Gln Leu Glu Gly
1 5 10 15

Gly Gly His Ser Gln Gly Thr Phe Thr Ser Asp Leu Ser Arg Gln Leu
20 25 30

Glu Lys

<210> 17

<211> 37

<212> PRT

<213> Штучна послідовність

<220>

<223> Опис штучної послідовності: синтетична
поліпептидна конструкція похідної оксинтомодуліну

<220>

<221> MOD_RES

<222> (1)..(1)

<223> 4-імідазоацетил

<400> 17

His Ser Gln Gly Thr Phe Thr Ser Asp Tyr Ser Arg Tyr Leu Asp Glu
1 5 10 15

Glu Ala Val Arg Leu Phe Ile Glu Trp Ile Arg Asn Thr Lys Arg Asn
20 25 30

Arg Asn Asn Ile Ala
35

<210> 18

<211> 40

<212> PRT

<213> Штучна послідовність

<220>

<223> Опис штучної послідовності: синтетична
поліпептидна конструкція похідної оксинтомодуліну

<220>

<221> MOD_RES

<222> (1)..(1)

<223> 4-імідазоацетил

<400> 18

His Ser Gln Gly Thr Phe Thr Ser Asp Tyr Ser Arg Tyr Leu Asp Glu
1 5 10 15

Glu Ala Val Arg Leu Phe Ile Glu Trp Ile Arg Asn Gly Gly Pro Ser
20 25 30

Ser Gly Ala Pro Pro Pro Ser Lys
35 40

<210> 19
 <211> 37
 <212> PRT
 <213> Штучна послідовність
 <220>
 <223> Опис штучної послідовності: синтетична
 поліпептидна конструкція похідної оксинто модуліну

<220>
 <221> MOD_RES
 <222> (1)..(1)
 <223> 4-імідазоацетил

<220>
 <221> MISC_FEATURE
 <222> (16)..(20)
 <223> Утворення кільця між залишками

<400> 19
 His Ser Gln Gly Thr Phe Thr Ser Asp Tyr Ser Arg Tyr Leu Asp Glu
 1 5 10 15

Glu Ala Val Lys Leu Phe Ile Glu Trp Ile Arg Asn Thr Lys Arg Asn
 20 25 30

Arg Asn Asn Ile Ala
 35

<210> 20
 <211> 40
 <212> PRT
 <213> Штучна послідовність
 <220>
 <223> Утворення кільця між залишками

<220>
 <221> MOD_RES
 <222> (1)..(1)
 <223> 4-імідазоацетил

<220>
 <221> MISC_FEATURE
 <222> (16)..(20)
 <223> Утворення кільця між залишками

<400> 20
 His Ser Gln Gly Thr Phe Thr Ser Asp Tyr Ser Arg Tyr Leu Asp Glu
 1 5 10 15

Glu Ala Val Lys Leu Phe Ile Glu Trp Ile Arg Asn Gly Gly Pro Ser
 20 25 30

Ser Gly Ala Pro Pro Pro Ser Lys
 35 40

<210> 21
 <211> 37
 <212> PRT

<213> Штучна послідовність

<220>

<223> Опис штучної послідовності: синтетична
поліпептидна конструкція похідної оксинтомодуліну

<220>

<221> MOD_RES

<222> (1)..(1)

<223> 4-імідазоацетил

<400> 21

His Ser Gln Gly Thr Phe Thr Ser Asp Tyr Ser Arg Gln Leu Glu Glu
1 5 10 15

Glu Ala Val Arg Leu Phe Ile Glu Trp Val Arg Asn Thr Lys Arg Asn
20 25 30

Arg Asn Asn Ile Ala
35

<210> 22

<211> 30

<212> PRT

<213> Штучна послідовність

<220>

<223> Опис штучної послідовності: синтетична
поліпептидна конструкція похідної оксинтомодуліну

<220>

<221> MOD_RES

<222> (1)..(1)

<223> дезаміно-гістидил

<220>

<221> MISC_FEATURE

<222> (16)..(20)

<223> утворення кільця між залишками

<400> 22

His Ser Gln Gly Thr Phe Thr Ser Asp Tyr Ser Lys Tyr Leu Asp Glu
1 5 10 15

Lys Arg Ala Lys Glu Phe Val Gln Trp Leu Met Asn Thr Lys
20 25 30

<210> 23

<211> 29

<212> PRT

<213> Штучна послідовність

<220>

<223> Опис штучної послідовності: синтетична
поліпептидна конструкція похідної оксинтомодуліну

<220>

<221> MOD_RES

<222> (2)..(2)

<223> Aib

<400> 23

His Xaa Gln Gly Thr Phe Thr Ser Asp Tyr Ser Lys Tyr Leu Asp Glu
1 5 10 15

Lys Arg Ala Lys Glu Phe Val Cys Trp Leu Met Asn Thr
20 25

<210> 24

<211> 30

<212> PRT

<213> Штучна послідовність

<220>

<223> Опис штучної послідовності: синтетична
поліпептидна конструкція похідної оксинтомодуліну

<220>

<221> MOD_RES

<222> (2)..(2)

<223> Aib

<400> 24

His Xaa Gln Gly Thr Phe Thr Ser Asp Tyr Ser Lys Tyr Leu Asp Glu
1 5 10 15

Lys Arg Ala Lys Glu Phe Val Gln Trp Leu Met Asn Thr Cys
20 25 30

<210> 25

<211> 30

<212> PRT

<213> Штучна послідовність

<220>

<223> Опис штучної послідовності: синтетична
поліпептидна конструкція похідної оксинтомодуліну

<220>

<221> MOD_RES

<222> (2)..(2)

<223> Aib

<220>

<221> MISC_FEATURE

<222> (16)..(20)

<223> утворення кільця між залишками

<400> 25

His Xaa Gln Gly Thr Phe Thr Ser Asp Tyr Ser Lys Tyr Leu Asp Glu
1 5 10 15

Lys Arg Ala Lys Glu Phe Val Gln Trp Leu Met Asn Thr Cys
20 25 30

<210> 26

<211> 30

<212> PRT

<213> Штучна послідовність
 <220>
 <223> Опис штучної послідовності: синтетична
 поліпептидна конструкція похідної оксинтомодуліну

<220>
 <221> MOD_RES
 <222> (2)..(2)
 <223> Aib

<220>
 <221> MOD_RES
 <222> (12)..(16)
 <223> утворення кільця між залишками

<400> 26
 His Xaa Gln Gly Thr Phe Thr Ser Asp Tyr Ser Lys Tyr Leu Asp Glu
 1 5 10 15

Lys Arg Ala Lys Glu Phe Val Gln Trp Leu Met Asn Thr Cys
 20 25 30

<210> 27
 <211> 29
 <212> PRT
 <213> Штучна послідовність

<220>
 <223> Опис штучної послідовності: синтетична
 поліпептидна конструкція похідної оксинтомодуліну

<220>
 <221> MOD_RES
 <222> (2)..(2)
 <223> Aib

<220>
 <221> MISC_FEATURE
 <222> (16)..(20)
 <223> утворення кільця між залишками

<400> 27
 His Xaa Gln Gly Thr Phe Thr Ser Asp Tyr Ser Lys Tyr Leu Asp Glu
 1 5 10 15

Gln Ala Ala Lys Glu Phe Ile Cys Trp Leu Met Asn Thr
 20 25

<210> 28
 <211> 29
 <212> PRT
 <213> Штучна послідовність

<220>
 <223> Опис штучної послідовності: синтетична
 поліпептидна конструкція похідної оксинтомодуліну

<220>
 <221> MOD_RES
 <222> (2)..(2)

<223> Aib

<400> 28

His Xaa Gln Gly Thr Phe Thr Ser Asp Tyr Ser Lys Tyr Leu Asp Glu
1 5 10 15

Lys Arg Ala Lys Glu Phe Val Gln Trp Leu Met Asn Thr
20 25

<210> 29

<211> 30

<212> PRT

<213> Штучна послідовність

<220>

<223> Опис штучної послідовності: синтетична
поліпептидна конструкція похідної оксинтомодуліну

<220>

<221> MOD_RES

<222> (1)..(1)

<223> 4-імідазоацетил

<220>

<221> MOD_RES

<222> (2)..(2)

<223> Aib

<220>

<221> MISC_FEATURE

<222> (16)..(20)

<223> Утворення кільця між залишками

<400> 29

His Xaa Gln Gly Thr Phe Thr Ser Asp Tyr Ser Lys Tyr Leu Asp Glu
1 5 10 15

Lys Arg Ala Lys Glu Phe Val Gln Trp Leu Met Asn Thr Cys
20 25 30

<210> 30

<211> 30

<212> PRT

<213> Штучна послідовність

<220>

<223> Опис штучної послідовності: синтетична
поліпептидна конструкція похідної оксинтомодуліну

<220>

<221> MOD_RES

<222> (2)..(2)

<223> Aib

<220>

<221> MISC_FEATURE

<222> (16)..(20)

<223> Утворення кільця між залишками

<400> 30

His Xaa Gln Gly Thr Phe Thr Ser Asp Tyr Ala Lys Tyr Leu Asp Glu

1 5 10 15

Lys Arg Ala Lys Glu Phe Val Gln Trp Leu Met Asn Thr Cys
20 25 30

<210> 31
<211> 30
<212> PRT
<213> Штучна послідовність

<220>
<223> Опис штучної послідовності: синтетична
поліпептидна конструкція похідної оксинтомодуліну

<220>
<221> MOD_RES
<222> (2)..(2)
<223> Aib

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (16)..(20)
<223> Утворення кільця між залишками

<400> 31
Tyr Xaa Gln Gly Thr Phe Thr Ser Asp Tyr Ser Lys Tyr Leu Asp Glu
1 5 10 15

Lys Arg Ala Lys Glu Phe Val Gln Trp Leu Met Asn Thr Cys
20 25 30

<210> 32
<211> 8
<212> PRT
<213> Штучна послідовність
<220>
<223> Опис штучної послідовності: синтетична
поліпептидна конструкція похідної оксинтомодуліну

<400> 32
Lys Arg Asn Arg Asn Asn Ile Ala
1 5

<210> 33
<211> 10
<212> PRT
<213> Штучна послідовність

<220>
<223> Опис штучної послідовності: синтетична
поліпептидна конструкція похідної оксинтомодуліну

<400> 33
Gly Pro Ser Ser Gly Ala Pro Pro Pro Ser
1 5 10

<210> 34
<211> 11
<212> PRT

<213> Штучна послідовність

<220>

<223> Опис штучної послідовності: синтетична
поліпептидна конструкція групи 2

<400> 34

Gly Pro Ser Ser Gly Ala Pro Pro Pro Ser Lys
1 5 10

<210> 35

<211> 15

<212> PRT

<213> Штучна послідовність

<220>

<223> Опис штучної послідовності: синтетична
поліпептидна конструкція групи 2

<400> 35

His Ser Gln Gly Thr Phe Thr Ser Asp Tyr Ser Lys Tyr Leu Asp
1 5 10 15

<210> 36

<211> 16

<212> PRT

<213> Штучна послідовність

<220>

<223> Опис штучної послідовності: синтетична
поліпептидна конструкція групи 2

<400> 36

His Ser Gln Gly Thr Phe Thr Ser Asp Tyr Ser Arg Tyr Leu Asp Lys
1 5 10 15

<210> 37

<211> 20

<212> PRT

<213> Штучна послідовність

<220>

<223> Опис штучної послідовності: синтетична
поліпептидна конструкція групи 2

<400> 37

His Gly Glu Gly Thr Phe Thr Ser Asp Leu Ser Lys Gln Met Glu Glu
1 5 10 15

Glu Ala Val Lys
20

<210> 38

<211> 28

<212> PRT

<213> Штучна послідовність

<220>

<223> Опис штучної послідовності: синтетична
поліпептидна конструкція групи А або Б

<400> 38

Ser Gln Gly Thr Phe Thr Ser Asp Tyr Ser Lys Tyr Leu Asp Ser Arg
1 5 10 15

Arg Ala Gln Asp Phe Val Gln Trp Leu Met Asn Thr
20 25

<210> 39
<211> 28
<212> PRT
<213> штучна послідовність

<220>
<223> Опис штучної послідовності: синтетична
поліпептидна конструкція групи А або Б

<400> 39
Ser Gln Gly Thr Phe Thr Ser Asp Tyr Ser Lys Tyr Leu Asp Glu Glu
1 5 10 15

Ala Val Arg Leu Phe Ile Glu Trp Leu Met Asn Thr
20 25

<210> 40
<211> 28
<212> PRT
<213> штучна послідовність

<220>
<223> Опис штучної послідовності: синтетична
поліпептидна конструкція групи А або Б

<400> 40
Ser Gln Gly Thr Phe Thr Ser Asp Tyr Ser Lys Tyr Leu Asp Glu Arg
1 5 10 15

Arg Ala Gln Asp Phe Val Ala Trp Leu Lys Asn Thr
20 25

<210> 41
<211> 28
<212> PRT
<213> штучна послідовність

<220>
<223> пис штучної послідовності: синтетична
поліпептидна конструкція групи А або Б

<400> 41
Gly Gln Gly Thr Phe Thr Ser Asp Tyr Ser Arg Tyr Leu Glu Glu Glu
1 5 10 15

Ala Val Arg Leu Phe Ile Glu Trp Leu Lys Asn Gly
20 25

<210> 42
<211> 28
<212> PRT
<213> штучна послідовність

<220>
<223> Опис штучної послідовності: синтетична
поліпептидна конструкція групи А або Б

<400> 42
Gly Gln Gly Thr Phe Thr Ser Asp Tyr Ser Arg Gln Met Glu Glu Glu
1 5 10 15

Ala Val Arg Leu Phe Ile Glu Trp Leu Lys Asn Gly
20 25

<210> 43
<211> 26
<212> PRT
<213> штучна послідовність

<220>
<223> опис штучної послідовності: синтетична
поліпептидна конструкція групи А або Б

<400> 43
Gly Glu Gly Thr Phe Thr Ser Asp Leu Ser Arg Gln Met Glu Glu Glu
1 5 10 15

Ala Val Arg Leu Phe Ile Glu Trp Ala Ala
20 25

<210> 44
<211> 28
<212> PRT
<213> штучна послідовність

<220>
<223> опис штучної послідовності: синтетична
поліпептидна конструкція групи А або Б

<400> 44
Ser Gln Gly Thr Phe Thr Ser Asp Tyr Ser Arg Gln Met Glu Glu Glu
1 5 10 15

Ala Val Arg Leu Phe Ile Glu Trp Leu Met Asn Gly
20 25

<210> 45
<211> 24
<212> PRT
<213> штучна послідовність

<220>
<223> опис штучної послідовності: синтетична
поліпептидна конструкція групи Б

<400> 45
Gly Glu Gly Thr Phe Thr Ser Asp Leu Ser Arg Gln Met Glu Glu Glu
1 5 10 15

Ala Val Arg Leu Phe Ile Glu Trp
20

<210> 46
<211> 14
<212> PRT
<213> штучна послідовність

```

<220>
<223> Опис штучної послідовності: синтетична
      поліпептидна конструкція групи Б

<400> 46
Ser Gln Gly Thr Phe Thr Ser Asp Tyr Ser Arg Tyr Leu Asp
1           5           10

<210> 47
<211> 30
<212> DNA
<213> Штучна послідовність

<220>
<223> Опис штучної послідовності: синтетичний
      праймер

<400> 47
cccggccccc gcggccgcta ttcgaaatac
                                     30

<210> 48
<211> 33
<212> DNA
<213> Штучна послідовність
<220>
<223> Опис штучної послідовності: синтетичний
      праймер

<400> 48
gaacggtccg gaggacgtcg actcttaaga tag
                                     33

<210> 49
<211> 34
<212> DNA
<213> Штучна послідовність

<220>
<223> Опис штучної послідовності: синтетичний
      праймер

<400> 49
cagcgacacc gaccgtcccc ccgtacttaa ggcc
                                     34

<210> 50
<211> 32
<212> DNA
<213> Штучна послідовність

<220>
<223> Опис штучної послідовності: синтетичний
      праймер

<400> 50
ctaaccgact ctcggggaag actgagctcg cc
                                     32

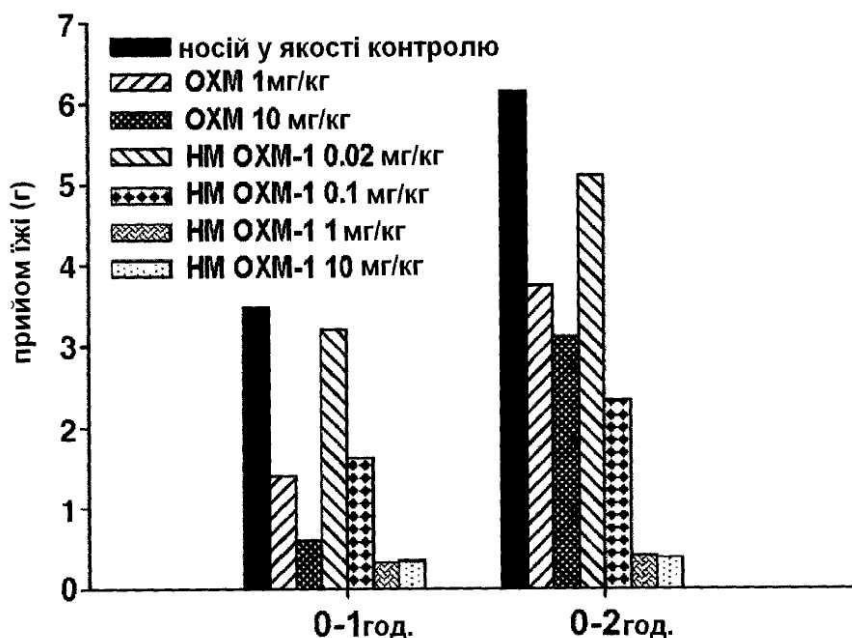
```

ФОРМУЛА ВИНАХОДУ

- 5 1. Пептид, що містить амінокислотну послідовність, вибрану з групи, що складається з SEQ ID NO:24, 25, 26 та 28.
2. Пептид за п. 1, де пептид містить амінокислотну послідовність SEQ ID NO:24.
3. Пептид за п. 1, де пептид містить амінокислотну послідовність SEQ ID NO:25.
4. Пептид за п. 1, де пептид містить амінокислотну послідовність SEQ ID NO:26.
- 10 5. Пептид за п. 1, де пептид містить амінокислотну послідовність SEQ ID NO:28.
6. Пептид за будь-яким з попередніх пунктів, у якому пара амінокислот в положеннях 12 та 16 або 16 та 20 утворюють кільце.
7. Полінуклеотид, що кодує пептид за будь-яким з пп. 1-6.
8. Фармацевтична композиція для запобігання або лікування ожиріння, що містить пептид за
- 15 будь-яким з пп. 1-6 як активний інгредієнт.
9. Фармацевтична композиція за п. 8, що додатково містить фармацевтично прийнятний носій.
10. Фармацевтична композиція за п. 8, де композицію вводять окремо або у комбінації з іншими фармацевтичними препаратами, що демонструють профілактичні або терапевтичні дії відносно ожиріння, або введення якої співпадає з дією цих препаратів.

11. Фармацевтична композиція за п. 10, у якій фармацевтичний препарат, що демонструє профілактичні або терапевтичні дії, спрямовані на ожиріння, вибрано з групи, що охоплює агоніст рецептора GLP-1, агоніст рецептора лептину, інгібітор DPP-IV, антагоніст рецептора Y5, антагоніст рецептора меланіноконцентруючого гормону (MCH), агоніст рецептора Y2/3, агоніст рецептора MC3/4, інгібітор шлункової/підшлункової ліпази, агоніст 5HT2c, агоніст рецептора β 3A, агоніст рецептора амліну, антагоніст греліну та антагоніст рецептора греліну.
12. Спосіб запобігання або лікування ожиріння, що зокрема полягає у введенні суб'єкту пептиду за будь-яким з пп. 1-6 або композиції за будь-яким з пп. 8-11.
13. Застосування пептиду за будь-яким з пп. 1-6 або композиції за будь-яким з пп. 8-11 у отриманні ліків для запобігання або лікування ожиріння.

Нові похідні оксинтомодуліну та фармацевтична композиція для лікування ожиріння, яка їх містить.



Фіг. 1

Комп'ютерна верстка В. Мацело

Державна служба інтелектуальної власності України, вул. Василя Липківського, 45, м. Київ, МСП, 03680, Україна

ДП "Український інститут інтелектуальної власності", вул. Глазунова, 1, м. Київ – 42, 01601